



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106572995 B

(45)授权公告日 2020.09.01

(21)申请号 201580035432.9

(22)申请日 2015.06.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106572995 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据
10-2014-0080473 2014.06.30 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2015/006635 2015.06.29

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/003135 KO 2016.01.07

(73)专利权人 尹特荣生物科技株式会社
地址 韩国京畿道

(72)发明人 潘镛善 权效廷 尹汝准 潘娟姬

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 刘兵 严政

(51)Int.Cl.
A61K 31/436(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

审查员 杜文华

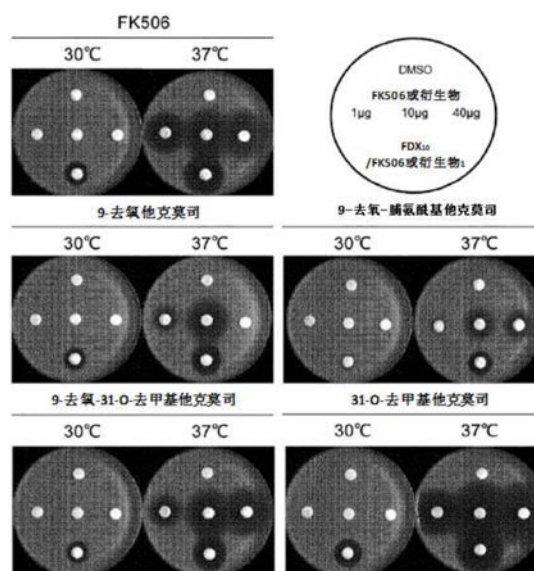
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属霉菌和念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物及其用途。另外,本发明涉及含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的真菌感染治疗剂。本发明的药剂学组合物在提供对人体无害且抗真菌效果优异的抗真菌剂上起了很大作用。



1. 对人体无害的FK506衍生物在用于治疗新型隐球菌或白色念珠菌引起的真菌感染的药剂学组合物的制备中的应用,所述药剂学组合物含有FK506衍生物;

其中,所述FK506衍生物为选自由31-0-去甲基他克莫司、9-去氧他克莫司、9-去氧-31-0-去甲基他克莫司以及9-去氧-脯氨酰基他克莫司组成的群。

2. 根据权利要求1所述的应用,其中,所述FK506衍生物的含量为1 μ g/ml至100 μ g/ml。

3. 根据权利要求1所述的应用,其中,所述FK506衍生物的含量为10 μ g/ml至40 μ g/ml。

含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属霉菌和念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及含有他克莫司(FK506)衍生物的用于治疗隐球菌属霉菌和念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物及其用途。

背景技术

[0002] 人和动物的真菌感染性疾病是根据感染的组织位置,大概可以分为全身性真菌病和表皮性真菌病的两种。其中,全身性真菌病对于健康人群不常引起疾病,但是对于免疫力弱的人群会由于机会感染而诱发疾病,其种类有隐球菌病(cryptococcosis)、念珠菌病(candidiasis)、曲霉菌病(aspergillosis)等。隐球菌病(cryptococcosis)是因为新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)的感染而发病,对于艾滋病(AIDS)患者等免疫力低下的患者,就会在皮肤等人体的所有部位感染,特别是在脑部和髓膜感染,引起脑髓膜炎、脑脓肿以及脑肿瘤。念珠菌病(candidiasis)是由白色念珠菌(*Candida albicans*)引起的真菌病,最初从鹅口疮患者分离出来,对于女性会引起阴道炎,并会诱发幼儿的尿布疹。

[0003] 最近随着由于抗癌化疗法或器官移植后投给免疫抑制剂而产生的免疫低下患者或获得性免疫缺陷症(AIDS)患者的增加,全身性真菌感染症的发病率越来越增高,其重要性也越来越大。实际上,得了癌症或艾滋病的情况,患者死亡原因不是疾病其本身,而是器官或血液的真菌感染。另外,大家预测真菌感染的原因菌也逐渐变得多样,更多种类的真菌诱发侵袭性感染症。

[0004] 目前临床上使用的抗真菌剂是除了两性霉素B(amphotericin B)之外,大部分使用唑类(azole)的合成物质。但是,使用这些抗真菌剂时,存在副作用严重的缺点。

[0005] 市售的抗真菌剂存在毒性、活性范围窄,与其叫做杀真菌剂(fungicidal)不如叫做抑真菌剂(fungistatic),其具有抑真菌剂方面的性能更强的缺点。另外,其中一部分显示药物-药物相互作用,所以治疗非常复杂。随着最近免疫抑制患者中多发真菌感染,以及这些患者群的不断增加的趋势,对于具有活性范围宽且具有优异药理学特性的新抗真菌剂的需求正在增加。

[0006] 另一方面,FK506是位于日本的藤泽(Fujisawa)研究小组从筑波链霉菌(*Streptomyces tsukabaensis*)的代谢产物分离的。1989年公开了为肝移植而使用FK506的临床试验。FK506是与环孢霉素A相比,其功效强大50至100倍,而且在毒性和副作用方面,与环孢霉素A几乎相等。位于美国的默克(Merck)公司进行了为降低FK506的毒性而改变其结构的研究,在其过程中发现了很多关于FK506的作用机理和功能的研究成果。

[0007] FK506在功能上可以分为三个区域,即KFBP-结合区域、钙调磷酸酶-结合区域以及西北区域。FK506和他克莫司结合蛋白12(FKBP12)之间的分子间相互作用大部分为疏水性,这两个分子之间仅仅形成四个分子间氢键。FK506和FKBP12的结合越强,其对钙调磷酸酶的亲和性会更加增加。这些亲和性的增加就会诱导更强的免疫抑制活性。FK506的西北区域不作用于FKBP12或钙调磷酸酶。

[0008] FK506一直用作对器官或组织移植的排斥反应、移植物抗宿主反应、过敏性皮炎、过敏性接触性皮炎、粘膜扁平苔藓(lichen planus mucosae)以及坏疽性脓皮症(pyoderma gangrenosum)的治疗剂。最近逐渐发现FK506的其他作用性。例如,文献“Sulaiman OA, et al., Exp Neurol 2002May, 175(1):127-37”记载了FK506能够促进末梢神经的再生。

[0009] 韩国公开专利第10-2004-0010919号(发明名称:利用FK506或其衍生物来抑制细胞的老化的方法以及培养基)公开了利用FK506或其衍生物对培养抑制细胞的老化、延长细胞的寿命、增大细胞的生长的方法。

[0010] 另外,韩国公开专利第10-2005-0071491号(发明名称:用于治疗哮喘的与 β 2-受体激动剂配合的他克莫司衍生物的用途)公开了用于治疗或预防急性或慢性哮喘的FK506衍生物和 β 2-受体激动剂的新的用途,在该新用途中,该FK506衍生物和 β 2-受体激动剂用于制备在治疗或预防急性或慢性哮喘的同时、分开或按顺序地使用的医药。

[0011] 但是,目前为止没有事例将FK506衍生物用于治疗隐球菌属霉菌或念珠菌属霉菌引起的真菌感染。

发明内容

[0012] 为此,本发明人报告对于隐球菌属霉菌或念珠菌属霉菌引起的真菌感染具有抗真菌活性的FK506衍生物的新用途。

[0013] 也就是,本发明的目的是提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物。

[0014] 另外,本发明的另外目的是提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的真菌感染治疗剂。

[0015] 为解决上述课题,本发明的一个实施例涉及的含有FK506衍生物的药剂学组合物提供用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的新用途。

[0016] 另外,本发明的一个实施例涉及的含有FK506衍生物的真菌感染治疗剂提供用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的新用途。

[0017] 本发明提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物。上述药剂学组合物具有对人体无害且抗真菌效果优异的优点。

附图说明

[0018] 图1和图2是本发明一个实施例涉及的组合物对新型隐球菌的阻碍活性的比较的示意图。

[0019] 图3是本发明一个实施例涉及的组合物的对白色念珠菌的阻碍活性的随时间的图谱。

具体实施方式

[0020] 下面以本发明的实施例详细说明本发明。但是,下述实施例只是本发明的例子,本发明并不限于此,本发明在后述的权利要求的记载及由此解释的均等范围内能够有多种变化及应用。

[0021] 本发明的一个实施例提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌 (*Cryptococcus*) 属或念珠菌 (*Candida*) 属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物。

[0022] 上述隐球菌属霉菌可以为新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 或格特隐球菌 (*Cryptococcus gattii*), 上述念珠菌属霉菌可以为白色念珠菌 (*Candida albicans*)。

[0023] 本发明的抗真菌用组合物可以单独含有FK506衍生物, 也可以进一步含有除此之外的药理学上许可的载体。上述FK506衍生物优选为31-0-去甲基他克莫司 (31-0-demethyl-FK506)、9-去氧他克莫司 (9-deoxo-FK506)、9-去氧-31-0-去甲基他克莫司 (9-deoxo-31-0-demethyl-FK506) 或9-去氧-脯氨酰基他克莫司 (9-deoxo-prolyl-FK506), 更优选为31-0-去甲基他克莫司 (31-0-demethyl-FK506)。另外, 本发明的药剂学组合物, 一般来说, 随着FK506衍生物的含量增加, 真菌感染的治疗效果与其成正比增加。具体地说, 本发明的药剂学组合物优选为以1 μ g/ml至100 μ g/ml的浓度含有这些FK506衍生物, 更优选为以10 μ g/ml至40 μ g/ml的浓度含有这些FK506衍生物。但是, 并不限于此, 根据上述药剂学组合物的使用方法及使用目的, 可适当调节有效成分的含量。

[0024] 上述许可载体为通常包括在抗真菌剂的物质, 例如赋形剂或稀释剂, 其例为食盐水、缓冲食盐水、右旋糖、异链烷烃、水、甘油以及乙醇, 但并不限于此。

[0025] 抗真菌用组合物的剂型根据使用方法及用途可适当调节, 例如可以为水剂、悬浊剂、颗粒剂、硬膏剂、芳香水剂、散剂、糖浆剂、气溶胶剂、浸膏剂、软膏剂、流动浸膏剂、油剂、煎剂、浸剂、点眼剂、片剂、注射剂、酒精剂、胶囊剂、霜剂或丸剂。

[0026] 上述组合物为了抑制病原性细菌或产生毒素的霉菌生成及生长的用途, 可作为清洗剂、药剂、食品添加剂、芳香剂以及化妆剂使用。作为清洗剂使用时, 可制备成喷雾剂、洗涤剂、洗发剂、护发素以及香皂等。作为食品添加剂使用时, 抗真菌用组合物根据食品的种类及使用方法, 可以适当调节。作为芳香剂使用时, 也可以进一步含有挥发性物质。

[0027] 另外, 本发明的另外实施例提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的真菌感染治疗剂。

[0028] 上述FK506衍生物如上所述, 本发明的实施例涉及的真菌感染治疗剂对人体无害且抗真菌效果优异, 可有效用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染。

[0029] 下面通过实施例进一步具体说明本发明。但是本发明并不仅仅限于下述实施例。

[0030] 实施例:FK506衍生物的抗真菌活性

[0031] 上述FK506衍生物对作为人体病原性酵母的新型隐球菌和白色念珠菌等真菌的抗真菌活性, 通过标准琼脂扩散法进行了分析 (Murray et al., 1995 Manual of clinical microbiology (6th ed), Washington, DC: ASM Press, pp.1275-1294)。含有107CFU/mL的真菌悬浊液的100 μ L标准化接种液均匀涂抹在具有20mL的马铃薯葡萄糖琼脂 (PDA) 培养基的培养皿上, 并干燥5分钟。将直径为6mm的已灭菌的沃特曼1号 (Whatman No.1) 滤纸盘利用0.1 μ g/ml、1 μ g/ml、10 μ g/ml以及40 μ g/ml的FK506衍生物实施浸渍, 所述FK506衍生物是利用与用于提取的相同溶剂溶解得到的。对照群为没有进行任何处理的群和用FK506浸渍的群。将培养板在30 $^{\circ}$ C和37 $^{\circ}$ C培养2至3天后, 抗真菌活性是通过比较已经过试验的新型隐球菌和白色念珠菌的阻碍环的直径, 进行评价。为了分析抗真菌活性的上述实验至少重复3次。

[0032] 下述表1是表示对于新型隐球菌, 分别以10 μ g/ml的FK506以及化学式 (I) 至化学式

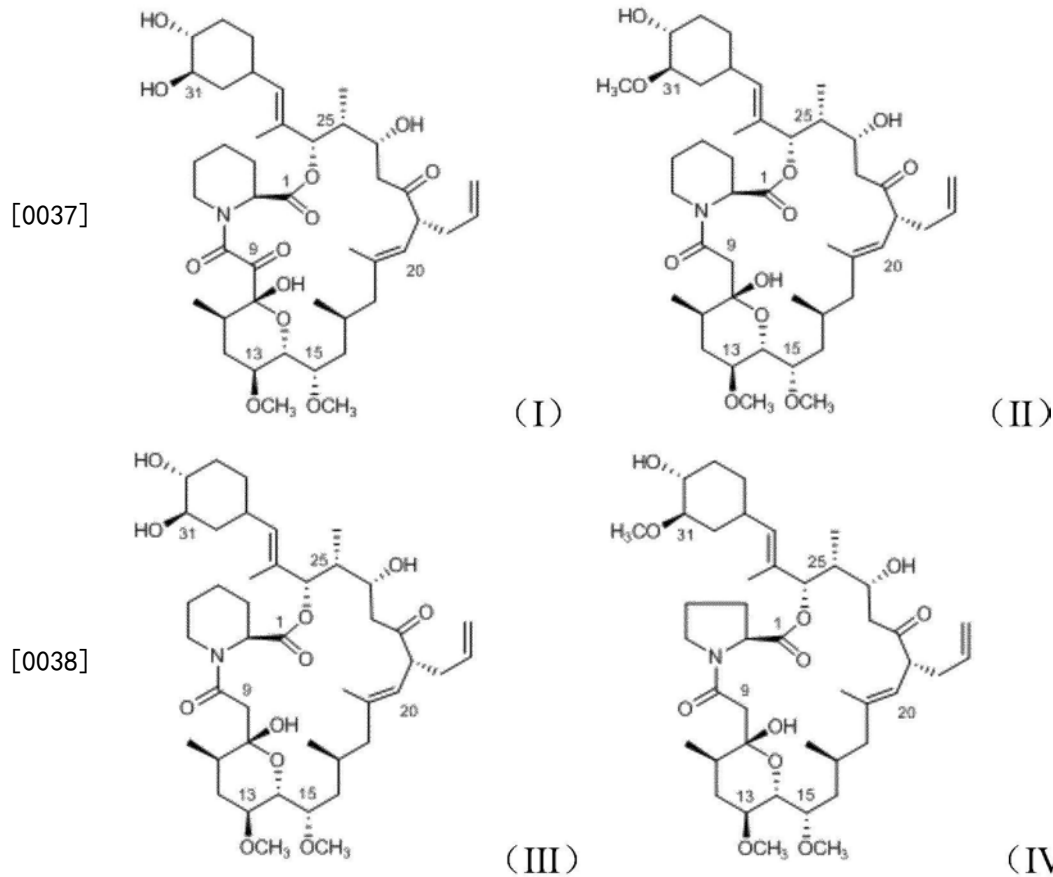
(IV)的衍生物进行处理,确认抗真菌活性的结果。阻碍环直径的大小以mm单位表示。

[0033] 如下述表1所示,可确认FK506衍生物非常有效地阻碍了作为人体病原性酵母的新型隐球菌。

[0034] 表1

[0035] 试验菌	无处理	FK506	化学式(I)	化学式(II)	化学式(III)	化学式(IV)
新型隐球菌	0	16.8	26.4	21.6	21.6	15.6

[0036] 作为FK506的衍生物的31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)、9-去氧他克莫司(9-deoxo-FK506)、9-去氧-31-0-去甲基他克莫司(9-deoxo-31-0-demethyl-FK506)或9-去氧-脯氨酸基他克莫司(9-deoxo-prolyl-FK506)化合物分别以下述化学式(I)、化学式(II)、化学式(III)、以及化学式(IV)表示。



[0039] 如图1和图2所示可以确认,作为FK506的衍生物的31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)、9-去氧他克莫司(9-deoxo-FK506)、9-去氧-31-0-去甲基他克莫司(9-deoxo-31-0-demethyl-FK506)或9-去氧-脯氨酸基他克莫司(9-deoxo-prolyl-FK506)都具有对新型隐球菌的阻碍活性。特别是,将31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)和9-去氧-31-0-去甲基他克莫司(9-deoxo-31-0-demethyl-FK506)以10 μ g/ml和40 μ g/ml使用时,对新型隐球菌的阻碍环很大,随着其浓度的增加,阻碍活性越大。特别是,31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)的情况与FK506的情况相比,具有更高的阻碍活性。

[0040] 图3表示作为FK506衍生物的31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)对白色念珠菌的血清敏感度增减图谱。随着时间经过,血清敏感度下降是表示对真菌的阻碍活性大。根据图3表示,31-0-去甲基他克莫司(31-0-demethyl-FK506)与FK506相比,对白色念

珠菌的阻碍活性几乎相同水平,与没有实施任何处理相比,显示非常优异的阻碍活性。特别是,从处理后经过6小时的时间点开始,可以确认本发明的FK506衍生物比FK506保持更高的阻碍活性。

[0041] 本发明提供含有FK506衍生物的用于治疗隐球菌属或念珠菌属霉菌引起的真菌感染的药剂学组合物。上述药剂学组合物具有对人体无害且抗真菌效果优异的优点。

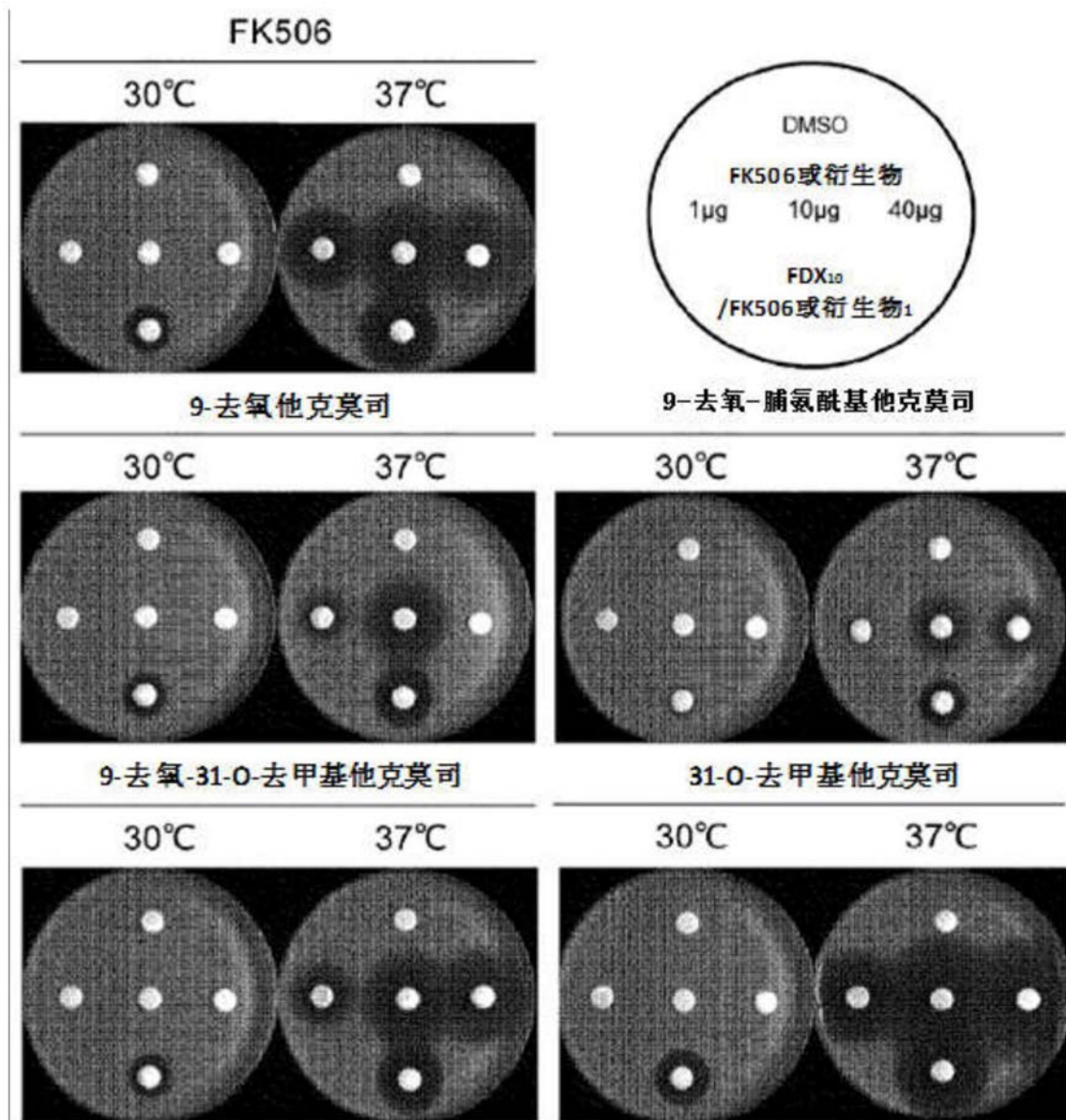


图1

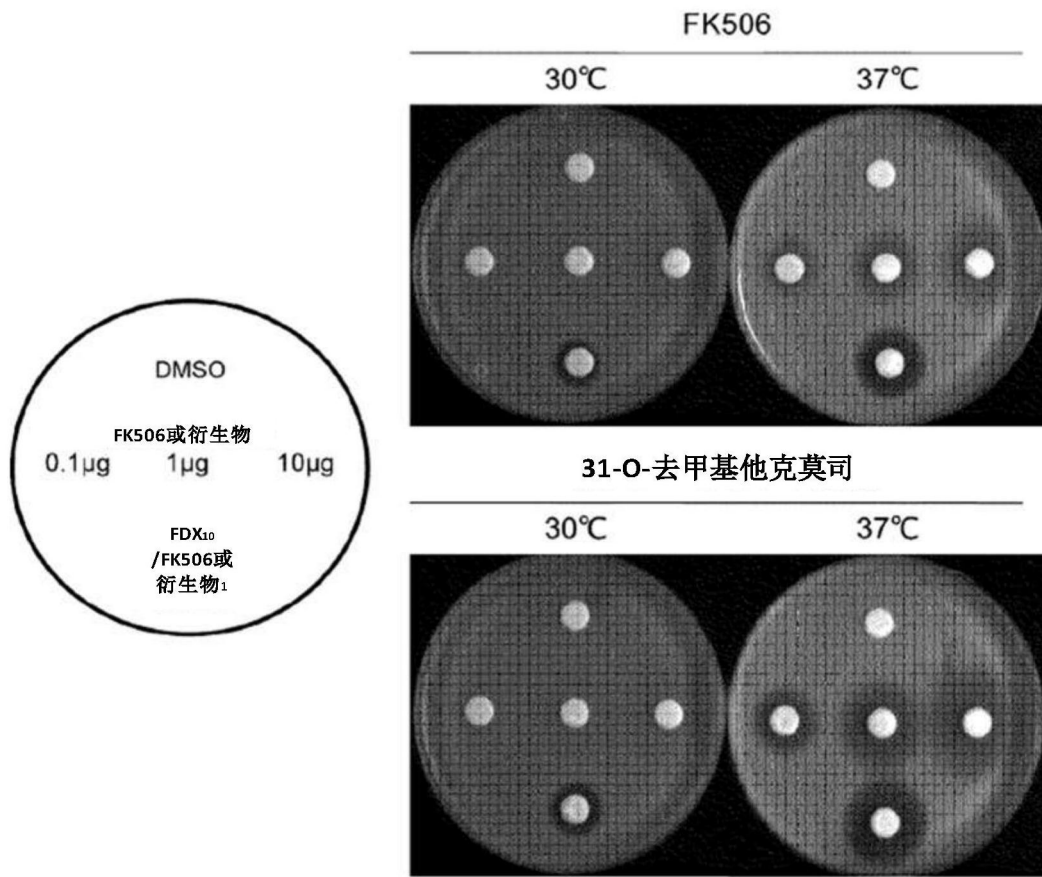


图2

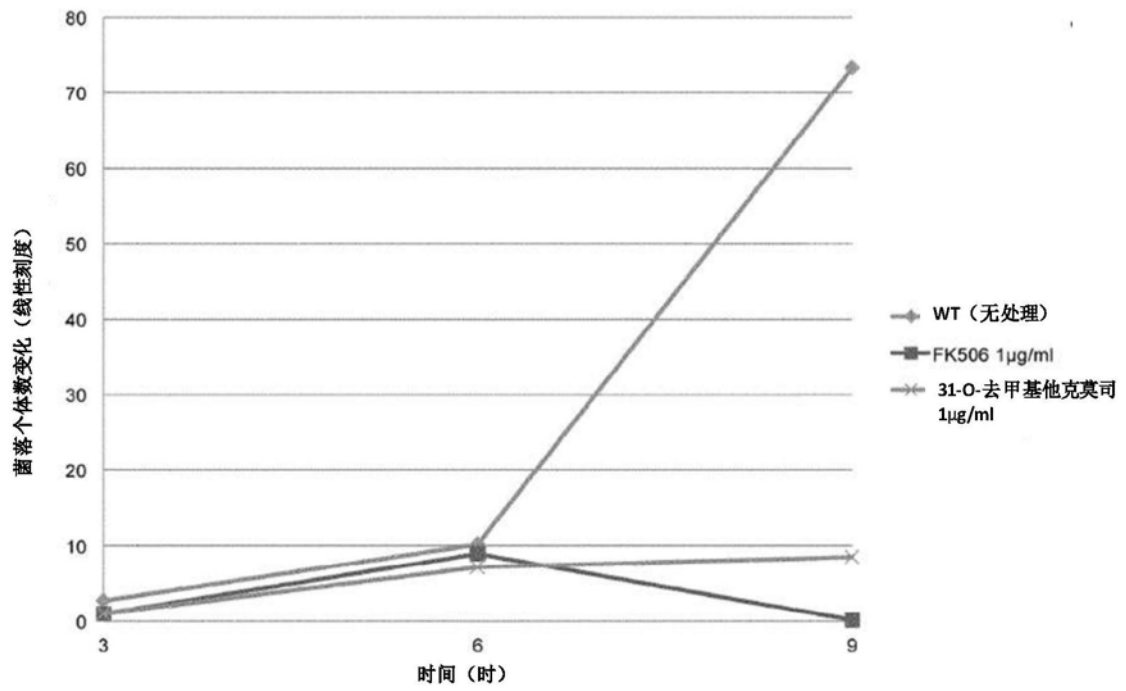


图3